

LIVING BODY TISSUE ADHESIVE MEDICAL MATERIAL AND ITS PRODUCTION

Patent number: JP11239610
Publication date: 1999-09-07
Inventor: SE CHIYOKUSHIN; MATSUDA SHIYOUJIROU; IWATA HIROO;
IKADA YOSHITO
Applicant: JMS CO LTD;; GUNZE LTD
Classification:
- international: A61L25/00; A61L31/00
- european:
Application number: JP19980205645 19980721
Priority number(s):

Abstract of JP11239610

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a medical material having an adhesive property with a living body tissue and useful as an adhesion preventive material to prevent adhesion of mutual living body tissues.

SOLUTION: A carboxyl group is introduced by 130 to 310 into 1000 of an amino acid residue by substituting an amino group of gelatin with a carboxyl group by reacting gelatin with dicarboxylic acid anhydride. The gelatin introduced with this carboxyl group is excellent in an adhesive property with a living body tissue, and becomes a material having an excellent adhesion preventive effect since it can be easily fixed to a living body tissue and has a proper living body absorbing speed.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-239610

(43) 公開日 平成11年(1999) 9月7日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 L 25/00
31/00

A 6 1 L 25/00
31/00

A
T

審査請求 未請求 請求項の数22 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平10-205645

(22) 出願日 平成10年(1998) 7月21日

(31) 優先権主張番号 特願平9-276361

(32) 優先日 平 9 (1997) 9月1日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000153030

株式会社ジェイ・エム・エス
広島県広島市中区加古町12番17号

(71) 出願人 000001339

グンゼ株式会社
京都府綾部市青野町膳所1番地

(72) 発明者 施 直心

広島県広島市中区加古町12番17号 株式会
社ジェイ・エム・エス内

(72) 発明者 松田 晶二郎

京都府綾部市井倉新町石風呂1番地 グン
ゼ株式会社京都研究所内

(74) 代理人 弁理士 池内 寛幸 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体組織接着性医用材料及びその製造法

(57) 【要約】

【課題】 生体組織との接着性を有する医用材料を提供するものである。また、生体組織同士の癒着を防止する癒着防止材として有用な医用材料を提供するものである。

【解決手段】 ゼラチンとジカルボン酸無水物とを反応させ、ゼラチンのアミノ基をカルボキシル基に換えてやることによって、カルボキシル基を多く導入する。カルボキシル基を導入したゼラチンは、生体組織との接着性が優れており、簡単に生体組織に固定できることと、適度な生体吸収速度を有することから、優れた癒着防止効果を有する材料となる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 アミノ酸 1000 残基中にカルボキシル基を 130～310 含有するゼラチンからなることを特徴とする生体組織接着性医用材料。

【請求項 2】 カルボキシル基を含有するゼラチンが、ゼラチンとジカルボン酸無水物との反応物である請求項 1 に記載の医用材料。

【請求項 3】 ジカルボン酸無水物が、無水コハク酸あるいは無水マレイン酸である請求項 2 に記載の医用材料。

【請求項 4】 形態がフィルム状である請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の医用材料。

【請求項 5】 形態がスポンジ状である請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の医用材料。

【請求項 6】 生体接着強度が $50 \sim 150 \text{ gf/cm}^2$ である請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の医用材料。

【請求項 7】 医用材料が癒着防止材である請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の医用材料。

【請求項 8】 ゼラチンとジカルボン酸無水物との反応物を成形した後、さらに紫外線を 5 時間以上照射して架橋された請求項 7 に記載の癒着防止材。

【請求項 9】 ゼラチンを成形した後、ジカルボン酸無水物と反応させ、さらに紫外線を 5 時間以上照射して架橋された請求項 7 に記載の癒着防止材。

【請求項 10】 含水率が 95～98 重量%である請求項 8 又は 9 に記載の癒着防止材。

【請求項 11】 生体内での重量半減日数が 0.5～10 日である請求項 8～10 のいずれか 1 項に記載の癒着防止材。

【請求項 12】 処理前に比較して処理後のゼラチンのカルボキシル基含量が増加するようにゼラチンに対して処理を行なうことを特徴とする生体組織接着性医用材料の製造法。

【請求項 13】 ゼラチンをジカルボン酸無水物と反応させた後、成形することを特徴とする生体組織接着性医用材料の製造法。

【請求項 14】 ゼラチンを成形した後、ジカルボン酸無水物と反応させることを特徴とする生体組織接着性医用材料の製造法。

【請求項 15】 ジカルボン酸無水物が、無水コハク酸または無水マレイン酸である請求項 13 又は 14 に記載の医用材料の製造法。

【請求項 16】 さらに架橋処理を行なうことを特徴とする請求項 13～15 のいずれか 1 項に記載の医用材料の製造法。

【請求項 17】 前記架橋処理が紫外線照射である請求項 16 に記載の医用材料の製造法。

【請求項 18】 紫外線を 5 時間以上照射する請求項 17 に記載の医用材料の製造法。

【請求項 19】 前記架橋処理が熱処理である請求項 16 に記載の医用材料の製造法。

【請求項 20】 前記架橋処理が化学的架橋剤によるものである請求項 16 に記載の医用材料の製造法。

【請求項 21】 前記化学的架橋剤がジアルデヒド、カルボジイミド又はジエポキシである請求項 20 に記載の医用材料の製造法。

【請求項 22】 医用材料が癒着防止材である請求項 12～21 のいずれか 1 項に記載の医用材料の製造法。

10 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、生体組織に対して接着性を有する医用材料と、その製造法に関する。さらに詳しくは、生体組織同士の癒着を防止する癒着防止材などに使用した場合に優れた効果を発揮する生体組織接着性医用材料とその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】外科手術後には、しばしば生体組織同士の癒着が発生し、痛みや機能障害を引き起こすが、癒着は産婦人科、消化器外科、整形外科および心臓外科分野においてとくに問題となり、ひどい場合は癒着を剥離するための手術が必要になる。また、癒着のため、原疾患の再手術が困難であることが多い。この癒着を防止するために、癒着の発生する恐れのある部位を膜で隔離する方法があり、一部で使用されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】このような癒着防止法に現在使用されている材料としては、酸化セルロース膜やヒアルロン酸・カルボキシルメチルセルロース混合膜があるが、その効果はきわめて不十分で、限られた症例に使用されているにすぎない。本発明者らは、酸化セルロース膜の癒着防止効果が不十分な理由について種々検討を行った結果、以下に述べる 2 つ問題点があることが判明した。すなわち、第 1 の問題点は、膜が生体に十分に固定されず、当初の位置から動いてしまうことである。そのため、癒着防止が必要な部位で遮蔽効果が発揮されないことになる。これに対して、膜を確実に固定する方法として接着剤による接着や縫合糸による縫合が考えられるが、酸化セルロース膜は強度が弱いために、これらの方法で固定するのは困難である。また、たとえこのような方法で固定できたとしても、そのような固定処置自体が逆に癒着を惹起したり促進する可能性があることが、本発明者らの検討で明らかになった。したがって、優れた癒着防止効果を得るためには、生体組織に貼付するだけで確実かつ容易に固定できることが必要である。次に第 2 の問題は、酸化セルロース膜を生体内に挿入すると、短時間で形態が崩れて消失し、必要な期間遮蔽効果を維持できなくなることである。したがって、酸化セルロース膜よりも長期間形態を維持できることが必要であり、数日間程度は形態を保持しその後は速やかに

吸収される材料が好ましいと考えられる。

【0004】尚、化学的（ホルムアルデヒド）に架橋されたゼラチン製癒着防止膜が、アップジョン（UPJOHN）社よりGel film（登録商標）として市販されているが、この膜は生体内での分解吸収時間が長く、また生体内での移動や異物反応の点で有用なものとはいえなかった。

【0005】本発明の目的は、このような機能を持った医用材料を提供することにある。すなわち、生体組織に確実かつ容易に固定できるようにするために、生体に対して適度な接着性を持ち、生体組織に簡単に貼付できる材料を提供するものである。他の目的は、数日程度の期間は生体内で形態を保持し、その後は速やかに生体に吸収される材料を提供することにある。さらに他の目的は、そのような材料の製造方法を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明においては、ゼラチンにカルボキシル基を導入することによって、上記の目的を達成した。すなわち本発明は、カルボキシル基を含有するゼラチンからなることを特徴とする生体組織接着性医用材料である。ゼラチンにカルボキシル基を導入する方法としては、ゼラチンとジカルボン酸無水物とを反応させる。すなわち、両者を反応させると、ゼラチンのアミノ基とジカルボン酸無水物が反応し、両者がアミド結合により結合する。或いは、ゼラチンの水酸基とジカルボン酸無水物が反応し、両者がエステル結合により結合する。これらの反応により、より多くのカルボキシル基を導入することができる。

【0007】この材料が生体組織接着性を有する理由は、導入したカルボキシル基と生体組織のアミノ基あるいはカルボキシル基との相互作用によって、イオン結合や水素結合などの弱い結合を形成するためではないかと推定される。このようにして得られた材料はそのまま使用することもできるが、生体への吸収速度を遅くしたい場合は、成形後さらに紫外線を照射することによってゼラチンを架橋してもよい。この架橋の程度を調節することにより、生体への吸収速度を調節することができるので、紫外線の照射量を調節することにより、使用目的に応じて最適な吸収特性を示す材料を製造することができる。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明において使用するゼラチンとしては、通常市販されているゼラチンを使用することができるが、食品用として供給されているものよりも医療用に提供されているものの方が好ましく、パイロジェンの含有量が少ないものが特に好ましい。

【0009】本発明におけるカルボキシル基を導入したゼラチンにおいて、カルボキシル基の含有量は、アミノ酸1000残基中にカルボキシル基130～310であり、好ましくはアミノ酸1000残基中にカルボキシル

基140～250である。カルボキシル基の含有量が130未満の場合は、生体組織との接着力が弱く、逆に310を超えると、水への溶解性が低くなり、フィルム成形時の取り扱いが困難となる。このようにカルボキシル基が導入されたゼラチンは、生体接着強度が50～150gf/cm²という高い生体接着性を示す。

【0010】本発明においてゼラチンと反応させるジカルボン酸無水物としては、無水シュウ酸、無水マロン酸、無水コハク酸、無水グルタル酸、無水アジピン酸、無水マレイン酸、無水フタル酸、無水イタコン酸、無水グルタコン酸、無水ジグリコール酸、無水シトラコン酸、無水ジフェン酸などを例示することができる。これらの中でも、無水マレイン酸と無水コハク酸が好ましく、無水コハク酸が特に好ましい。ジカルボン酸無水物とゼラチンとを反応させると、反応がスムーズに進むので好ましい。反応は、ゼラチンとジカルボン酸無水物の両者を溶解することができるジメチルスルホキシドなどの有機溶媒中で行なうのが好ましく、溶媒は水を含まないものが特に好ましい。反応温度は、30～50℃前後の温度が好ましく、反応時間は1～24時間程度が適当である。また、水を溶媒とした場合は、ジカルボン酸無水物が加水分解されるため、反応効率は低下するものの、ゼラチン中のアミノ基をカルボキシル基に変換することは可能である。

【0011】ジカルボン酸無水物の配合量としてはゼラチン1gに対して100～1200μmolの範囲が好ましく、有機溶媒の使用量としてはゼラチンに対して400～2000重量%の範囲が好ましい。

【0012】ゼラチンとジカルボン酸無水物を反応させた後、反応液をアセトンなどに投入して沈殿させれば、カルボキシル基を含有するゼラチンを回収することができる。得られたジカルボン酸無水物処理ゼラチンの成形は、ゼラチンの成形法として公知の方法により行なうことができる。例えばフィルム状に成形したい場合は、ジカルボン酸無水物処理ゼラチンを水または有機溶媒に溶解し、ガラス板等の平面上に流延して乾燥させれば、フィルム状の成形物を得ることができる。或いは、無機塩等の造孔剤をゼラチンに混入した後、造孔剤のみを溶解させたり、発泡化して凍結乾燥し、スポンジ状の成形物を得ることもできる。さらに、上記を組み合わせてスポンジ状のシートを成形しても良い。

【0013】また、上記方法にてゼラチンの成形物を作製し、これの下記の方法にて架橋不溶化した後、成形物を膨脹させるジメチルスルホキシドなどの溶媒中でジカルボン酸無水物と反応させることで、同じ目的を達することができる。

【0014】フィルム状の成形物を得た場合に、生体組織接着性医用材料としては、10～300μmの厚みのフィルムとすることが好ましい。50～150μmの厚みのフィルムがさらに好ましい。薄すぎると破れやす

く、逆に厚すぎると硬く、使いにくい。

【0015】スポンジ状の成形物を得た場合に、生体組織接着性医用材料としては、厚み50～500 μ m、孔径5 μ m以下とすることが好ましい。

【0016】得られた成形物は、生体内に挿入すると、通常のゼラチンと同程度の速度で生体に吸収されるが、使用目的によっては、これよりもゆっくりと吸収される方が好ましいことがある。とくに癒着防止材として使用する場合は、通常のゼラチンより吸収速度が遅いほうが好ましいことが多い。このような場合は、成形物に紫外線を照射することによりゼラチンが架橋され、吸収速度を遅くすることができる。吸収速度の低下の程度は、紫外線の照射量と相関があるので、目標とする吸収速度になるように照射量を調節すれば良い。例えば、吸収速度を遅くするために成形物に照射する紫外線照射量を増加させることもできるし、逆に吸収速度を速くするために紫外線照射量を減少させることもできる。

【0017】紫外線照射量としては、特に限定されるものではないが、例えば15ワットの紫外線を60cmの距離で5時間以上照射することが好ましい。生体内での吸収分解性の点からは、紫外線を10時間以上照射することが特に好ましい。紫外線の照射時間が5時間未満の場合は、架橋の程度が不十分なため、分解が速すぎ、十分に損傷部を遮蔽できない。尚、紫外線の照射時間が100時間を超えると、フィルムの劣化が起こる可能性がある。

【0018】上記のように紫外線処理を行なったジカルボン酸無水物処理ゼラチンは、癒着防止材として好ましいものであり、含水率95～98重量%、グルコース拡散係数 $1 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ という、高い含水率及びグルコース透過性を持つ。また、生体内での重量半減日数は0.5～10日である。

【0019】また架橋の目的では、紫外線照射以外に熱処理やジアルデヒド、カルボジイミド、ジエポキシ等の化学的架橋剤も使用することができる。但し、ジカルボン酸処理によってアミノ基が減少しているため、架橋はしにくくなる。

【0020】熱処理の温度としては120～170℃で処理するのが好ましく、化学的架橋剤を使用する場合にはジカルボン酸無水物処理ゼラチンを1～200mMの架橋剤溶液に浸漬することが好ましい。

【0021】フィルム状成形物を生体に密着しやすく*

<無水コハク酸使用量> <生体組織接着強度 (gf/cm²) >

0.5倍

44.7

2倍

82.5

4倍

108.6

かかる結果は、無水コハク酸の使用量が増加するに従ってカルボキシル基の導入量が増加し、その結果、接着強度が高まることを示している。

【0028】【比較例】無水コハク酸との反応を行なわ

*るためには、優れた柔軟性を有することが好ましいが、グリセリンを添加することにより、成形物の柔軟性を向上することができる。グリセリンは、成形前にジカルボン酸無水物処理ゼラチンに混合し成形する。グリセリンの添加量は、ジカルボン酸無水物処理ゼラチンに対して50重量%程度までが適当である。

【0022】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

尚、以下の例において、「部」は「重量部」であり、癒着発生率以外の「%」は「重量%」である。

【0023】【実施例1】ゼラチン（新田ゼラチン製G0545P）5部をジメチルスルホキシド（以下、DM SOと略す）35部に溶解し、これとは別に無水コハク酸0.138部を10部のDM SOに溶解して、2種類のDM SO溶液を調製した。これら2つの溶液を混合し、攪拌しながら37℃で24時間反応させた。反応終了後、反応液を多量のアセトン中に投入し、ゼラチンを沈殿させた。次に、沈殿をアセトンで洗浄した後乾燥した。

【0024】このようにして得られたゼラチンのアミノ基を定量したところ、反応前にくらべて約60%低下しており、ゼラチンのアミノ基と無水コハク酸が反応し、ゼラチンにカルボキシル基が導入されていることが確認された。理論的には、100%反応したと仮定すると、アミノ酸1000残基中に含有されるカルボキシル基は、142となる。次に、得られたジカルボン酸無水物処理ゼラチンを水に溶解して10%水溶液を調製し、これを撥水処理したガラス板上に流延して乾燥し、厚さ約100 μ mのフィルムを得た。

【0025】脂肪層を取り除いた2枚の豚皮の表皮（10×30mm）の間に得られたフィルム（10×10mm）を挟み、50gの荷重を10分間かけた後、引っ張り試験機で豚皮の両端を引っ張り、引き剥がした。この方法で測定した生体組織との接着強度は、57.1gf/cm²であり、良好な生体組織接着性を示した。

【0026】【実施例2】無水コハク酸の使用量を実施例1の0.5倍、2倍および4倍とする以外は実施例1と同様にして3種類のフィルムを作製し、その生体組織接着性を測定した。結果は、以下の通りであった。

【0027】

せることなく、実施例1と同様にしてゼラチンフィルムを作製し、生体組織接着性を測定した。その結果、39.8gf/cm²であった。この結果と実施例1及び2の結果を比較すると、無水コハク酸の使用量が多いほど接着

力が強くなることが判る。

【0029】〔実施例3〕殺菌用の紫外線ランプ（東芝（株）製、GL-15）を使用して、実施例1及び2で得られた4種類のフィルムに15ワットの紫外線を60cmの距離で40時間照射し（表と裏を半分の時間ずつ）、以下の癒着防止効果の評価に使用した。麻酔下で7週齢のWistarラット腹部を剃毛し、腹部を消毒後、腹部の皮膚および筋組織を正中線で切開した。腹壁*

<無水コハク酸使用量>

対照（フィルムを貼付せず）

0.5倍

1倍

2倍

4倍

【0031】上記の結果から明らかなように、無水コハク酸を反応させたゼラチンは、癒着防止効果があり、その効果は無水コハク酸の反応量が多いほど（すなわち組織接着力が大きいほど）優れている。

【0032】成形後の架橋の程度については、至適な範囲が存在する。すなわち、ゼラチンは架橋するほど、生体内で分解吸収されにくくなるが、あまり長期間体内に残存すると、生体がゼラチンを異物として認識してしまう。しかし、架橋が少な過ぎても、分解吸収が速過ぎて癒着防止のためのバリアとして役に立たない。

【0033】〔実施例4〕殺菌用の紫外線ランプ（東芝（株）製、GL-15）を使用して、実施例2で得られた無水コハク酸2倍処理ゼラチンフィルムに15ワットの紫外線を60cmの距離で10、20時間照射し（表と裏を半分の時間ずつ）、実施例3の癒着防止効果の評価に使用した。結果は以下の通りである。

【0034】

<紫外線照射時間>

<癒着発生率（%）>

対照*1

89

0**

86

10

44

20

46

*1：フィルムを貼付しない。

*2：紫外線照射していないフィルムを貼付する。

【0035】上記の結果から明らかなように、無水コハク酸を反応させたゼラチンは、紫外線で架橋しないと癒着防止効果が低く、10～40時間の紫外線照射では、ほぼ一定の癒着防止効果を示す。

【0036】〔実施例5〕殺菌用の紫外線ランプ（東芝（株）製、GL-15）を使用して、実施例2で得られた無水コハク酸2倍処理ゼラチンフィルムに15ワットの紫外線を60cmの距離で5、10、20、40時間照射し（表と裏を半分の時間ずつ）、以下の生体吸収分解性試験の評価に使用した。結果は図1に示す通りである。

【0037】フィルム（1×1.5cm）を酸化エチレ

*内側の腸骨静脈を切断し、絹糸を結んで止血した。血管切断部および絹糸を覆うように腹壁に、酸化エチレンガスにて滅菌した1×1.5cmのフィルムを貼付して、腹部を縫合した。1週間後に開腹して、癒着の有無を観察し、癒着防止効果を評価した。結果は以下の通りである。

【0030】

<癒着発生率（%）>

80

56

50

42

22

ンガス滅菌し、次のようにして埋入試験を行なった。フィルムの乾燥重量を測定した後、7週齢のWistarラットの腹腔内に埋入した。一定期間後にラットを犠牲死させ、腹腔内からフィルムを摘出した。摘出したフィルムを軽く洗浄し、真空乾燥器を用いて完全に乾燥させた後、重量を測定した。フィルムの初期重量と残存重量との比からゼラチンフィルムの分解性を測定した。

【0038】図1から明らかなように、紫外線を5～20時間照射して架橋させたゼラチンフィルムは1～6日間で分解し生体に吸収されているため、腹壁、腸管、卵管、子宮等の生体組織のための癒着防止材として好ましく使用することができる。

【0039】〔実施例6〕殺菌用の紫外線ランプ（東芝（株）製、GL-15）を使用して、未処理ゼラチンフィルムや実施例2で得られた無水コハク酸2倍処理ゼラチンフィルムに15ワットの紫外線を60cmの距離で1、5、10、20、40時間照射し（表と裏を半分の時間ずつ）、以下に示す方法で含水率を測定し、結果を図2に示した。

【0040】フィルムをリン酸緩衝水溶液（PBS（-））に25℃で2時間浸漬した後、さらに蒸留水に25℃で6時間浸漬した。このフィルムの重量を測定し、湿潤重量とした。その後、このフィルムを真空乾燥器中で完全に乾燥させ、重量を測定し、乾燥重量とし、以下の式に従い、含水率を算出した。

含水率（%）＝〔（湿潤重量－乾燥重量）／乾燥重量〕×100

【0041】図2から明らかなように、未処理ゼラチンフィルムと比較して、無水コハク酸による処理を行なったゼラチンフィルムは、いずれも95%以上の高い含水率を示している。

【0042】

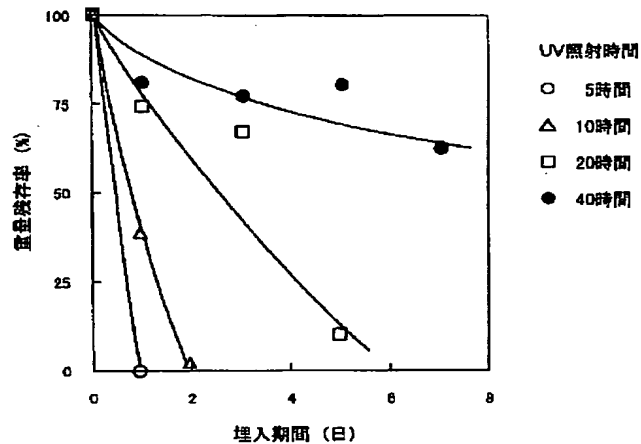
【発明の効果】本発明の医用材料は、生体組織との接着性が優れており、生体組織に貼付するだけで容易に固定できる。また、本発明の医用材料は生体吸収性で適度の吸収速度を有しているので、フィルム状に成形して癒着

防止材として使用すると、優れた癒着防止効果を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例5において、紫外線照射時間を変化させ

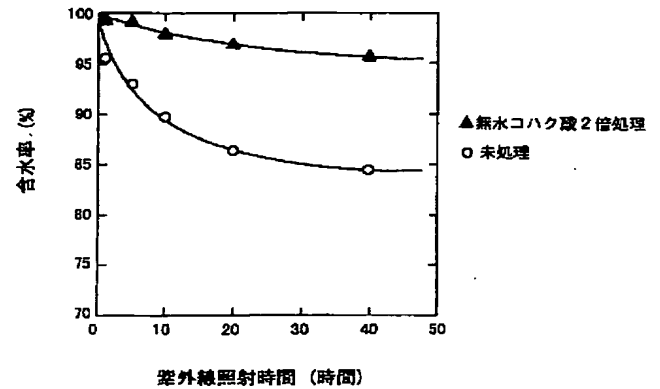
【図1】



た各種ゼラチンフィルムの生体吸収分解性試験の結果を示すグラフである。

【図2】実施例6において、紫外線照射時間を変化させたゼラチンフィルムの含水率を示すグラフである。

【図2】



フロントページの続き

(72) 発明者 岩田 博夫
大阪府三島郡島本町若山台1丁目5番地8
-203

(72) 発明者 筏 義人
京都府宇治市五ヶ庄広岡谷2番地182